

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

10.06.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 6月12日

出願番号  
Application Number: 特願2003-167865  
[ST. 10/C]: [JP2003-167865]

出願人  
Applicant(s): 山之内製薬株式会社

REC'D 29 JUL 2004

WIPO

PCT

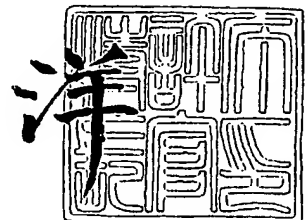
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月14日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 0000003282  
【提出日】 平成15年 6月12日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/165  
A61K 31/428  
C07D277/62  
C07C233/00

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 倉持 孝博

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 生貝 和弘

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 朝井 範夫

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 原田 博規

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 赤松 清二郎

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 渡辺 俊博

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 木曾 哲男

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 竹中 登一

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

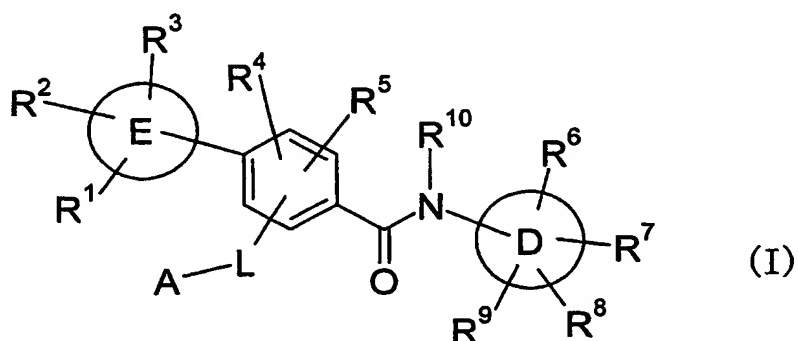
【発明の名称】 ベンズアミド誘導体又はその塩

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) で示されるベンズアミド誘導体又はその塩

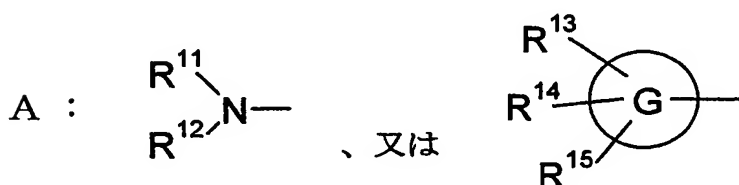
。

【化 1】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

【化 2】



L: 低級アルキレン、

D環、及びE環: 同一又は異なって、ベンゼン環、ナフタレン環、又はN、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数5~12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環、

G環: N、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環、

R<sup>1</sup>~R<sup>9</sup>: 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-SH、-O-低級アルキル、-O-低級アルキル-NH-低級アルキル、-O-低級アルキル-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、=O、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、

ル、 $-SO_2$ -低級アルキル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -低級アルキル、 $-C(=O)-N$ (低級アルキル) $_2$ 、又は $-NH-C(=O)$ -低級アルキル、

$R^{10}$ : 水素原子、又は低級アルキル、

$R^{11} \sim R^{15}$ : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、 $-S$ -低級アルキル、 $-SO$ -低級アルキル、 $-SO_2$ -低級アルキル、 $=O$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -低級アルキル、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -低級アルキル、 $-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -低級アルキル、 $-C(=O)-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)$ -アリール、 $-C(=O)-NH$ -アリール、 $-NH-C(=O)$ -低級アルキル、 $-NH-C(=O)$ -低級アリール、 $-NH-SO_2$ -低級アルキル、 $-N$ (低級アルキル)- $SO_2$ -低級アルキル、 $-C(=O)-O$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $O$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $NH$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-$ 低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、 $N$ 、 $S$ 、及び $O$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環、 $-$ 低級アルキレン- ( $N$ 、 $S$ 、及び $O$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、 $-C(=O)-$ ( $N$ 、 $S$ 、及び $O$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、 $-$ 低級アルキレン- $N$ (低級アルキル)- ( $N$ 、 $S$ 、及び $O$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、又は $-C(=O)-NH-$ ( $N$ 、 $S$ 、及び $O$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、特にカプサイシン受容体 V R 1 (Vanilloid Receptor 1) 活性化抑制薬として有用な、新規なベンズアミド誘導体又はその塩及びその医薬に関する。

#### 【従来の技術】

唐辛子の主成分であるカプサイシンは刺激物質であり、一次求心性感覚神経（主として C 線維）に存在するカプサイシン受容体 V R 1 を活性化することにより痛みを惹起する。V R 1 はクローニングされ [Nature 389: 816-824 (1997)]、 $Ca^{2+}$ 透過性の高い非選択的陽イオンチャネルであることが明らかとなった。V R 1 はカプサイシンのみならず熱刺激や酸（プロトン）刺激によっても活性化される。また、ATP やブラジキニンのような炎症関連物質が代謝型受容体に作用し、ホスホリパーゼ C (PLC) 活性化・プロテインキナーゼ C (PKC) 活性化を介して、V R 1 活性を制御していることも明らかとなった。さらに、V R 1 欠損マウスではカプサイシンによる痛み反応が消失しているだけでなく、炎症時の痛覚過敏が減弱していることが知られている [Nature 405: 183-187 (2000)]。これらのことから V R 1 は様々な病態時の痛みに関与していると考えられている。

カプサイシンは V R 1 を活性化することにより痛みを惹起するが、持続的な活性化により求心性神経を脱感作し、以後の活性化を抑制することで、逆に鎮痛作用を示すことが知られている。実際、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害痛のような神経因性疼痛や、リウマチ性関節痛などの炎症性疼痛治療に、カプサイシンクリームが用いられている。また、脊髄損傷患者等で認められる膀胱機能障害が、カプサイシンや類縁物質であるレジニフェラトキシン (RTX) の膀胱内注入によって軽減するのは、鎮痛作用と同様に求心性神経の脱感作に基づくものと考えられている。

V R 1 作動薬による脱感作のみならず、V R 1 拮抗薬もまた鎮痛作用を示す。古くから知られている V R 1 拮抗薬のカプサゼピンは、動物モデルにおいて神経因性疼痛や炎症性疼痛に有効性を示すことが知られている [J. Pharmacol. Exp. Ther. 304: 56-62 (2003)]。V R 1 の内因性リガンドは明らかではないが、候補物質が複数報告されており、拮抗薬はこれらの物質に拮抗することにより V R 1 活性化を抑制し、鎮痛作用を示すものと考えられる。このように V R 1 の活性化

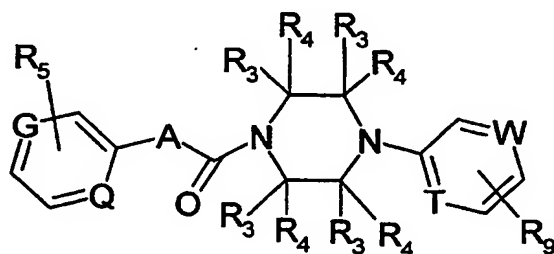
を抑制することは、鎮痛のみならず、VR1の活性化に関連する症状や病気の予防また治療に結びつくことが期待されている。

従って、VR1活性化抑制作用を有する化合物は、神経因性疼痛や炎症性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛や群発頭痛などの頭痛、掻痒、過活動膀胱や間質性膀胱炎などの膀胱疾患、喘息や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患、過敏性腸症候群、各種炎症性疾患の治療に有用であると考えられている。

### 【0002】

特許文献1には、下記一般式で示されるピペラジン誘導体等が、カプサイシン受容体レセプターのリガンドとして、慢性及び急性疼痛、乾癬、尿失禁等の治療に用いられ得ることが記載されている。

### 【化3】

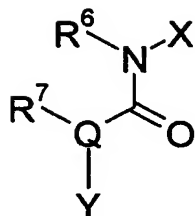


(式中、G、Q、T及びWは、同一又は異なって、N、CH又はCR<sub>5</sub>を、Aは存在しないか、O又はS等を、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、シアノ等を、R<sub>5</sub>はシアノ、ヒドロキシ、アミノ等を、R<sub>9</sub>はハロゲン原子、シアノ、ニトロ等を表す。なお、式中の記号の詳細は公報参照。)

### 【0003】

また、特許文献2には、下記一般式で示されるアミン誘導体が、VR1のアンタゴニストとして、尿失禁、過活動膀胱、慢性疼痛、神経因性疼痛、術後疼痛等の治療に用いられ得ることが記載されている。

## 【化 4】



(式中、QはCH又はNを、Yは置換ナフタレンを、R<sup>6</sup>は水素原子又はメチルを、R<sup>7</sup>は水素原子又はメチルを、Xは置換ベンゼン、置換ナフタレン等を表す。なお、式中の記号の詳細は公報参照。)

## 【特許文献 1】

国際公開第 02/08221 号パンフレット

## 【特許文献 2】

国際公開第 03/014064 号パンフレット

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

上述の通り、カプサイシン受容体 VR1 活性化抑制薬は、炎症性疼痛、神経因性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛、群発頭痛等の治療剤として期待できる。従って、上記の公知化合物とは化学構造が異なり、更に優れた効果を有する、カプサイシン受容体 VR1 活性化抑制薬の創製が切望されている。

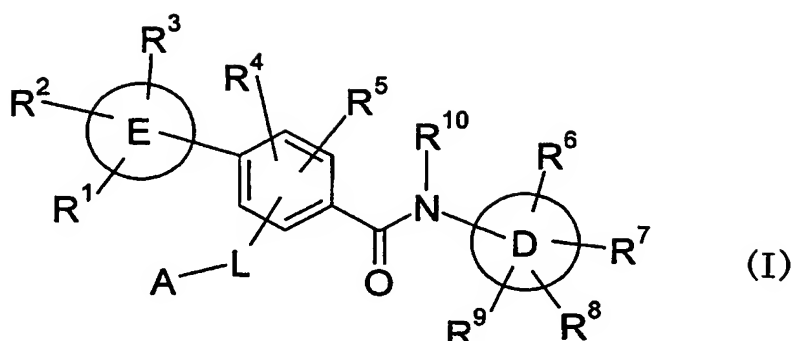
## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者等は、ベンゼン環がアミド結合を介して D 環（ベンゼン環、ナフタレン環、単環若しくは 2 環系ヘテロ芳香環）と結合し、そして当該ベンゼン環が直接 E 環（ベンゼン環、ナフタレン環、単環若しくは 2 環系ヘテロ芳香環）と結合し、更に当該ベンゼン環が L（低級アルキレン）を介して A（アミノ部分、単環若しくは 2 環系ヘテロ環）と結合することを特徴とする、下記一般式 (I) で示される化合物が、顕著なカプサイシン受容体 VR1 活性化抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。即ち本発明は、下記一般式 (I) で示される化合物及びその塩に関する。

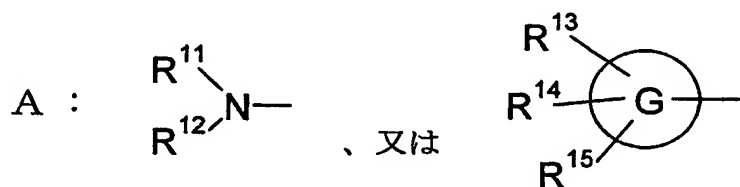
【0006】

【化5】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

【化6】



L : 低級アルキレン、

D環、及びE環：同一又は異なって、ベンゼン環、ナフタレン環、又はN、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数5～12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環、

G環：N、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環、

R<sup>1</sup>～R<sup>9</sup>：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-SH、-O-低級アルキル、-O-低級アルキル-NH-低級アルキル、-O-低級アルキル-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、=O、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-CN、-COOH、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、又は-NH-C(=O)-低級アルキル、

R<sup>10</sup>：水素原子、又は低級アルキル、

R<sup>11</sup>~R<sup>15</sup>: 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、=O、-C(=O)H、-C(=O)-低級アルキル、-COOH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-アリール、-C(=O)-NH-アリール、-NH-C(=O)-低級アルキル、-NH-C(=O)-低級アリール、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-N(低級アルキル)-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、N、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環、-低級アルキレン-(N、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-C(=O)-(N、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-N(低級アルキル)-(N、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、又は-C(=O)-NH-(N、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)

特に好ましくは、D環がベンズチアゾール環である化合物及びその塩である。  
更に好ましくは、E環がベンゼン環である化合物及びその塩である。

#### 【0007】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明化合物につき詳述する。

本明細書中の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1~6の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル

ル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキルが挙げられる。これらの中では炭素数1～5のものが好ましく、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1, 2-ジメチルプロピルが特に好ましい。

「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等のC<sub>1-6</sub>アルキレンの他、メチルメチレン等の分枝を有した低級アルキレンも含む。メチレン、エチレンが特に好ましい。

「ハロゲン原子」はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。

「ハロゲン置換低級アルキル」は、上述した低級アルキルに、同一又は異なった1～3個のハロゲン原子が置換されたものを意味する。特にトリフルオロメチルが好ましい。

「シクロアルキル」は、炭素数が3～12個のシクロアルキルを意味する。炭素数5～7のシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが好ましい。

「アリール」としては縮合環を含む芳香族炭化水素環を意味し、好ましくは炭素数が6～14個のアリールであり、更に好ましくはフェニル、ナフチルである。

#### 【0008】

「N、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環」としては、例えば、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、イソキサゾール、トリアゾール、テトラゾール等の単環芳



香環や、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾキサジアゾール、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、キヌクリジン、フタラジン、シンノリン、インドール、インダゾール、イミダゾピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾチオフェン1, 1-ジオキシド、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、1, 3-ベンゾジオキソール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾキサジン、テトラヒドロベンゾキサゼピン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロナフトピリジン、テトラヒドロキノキサリン、クロマン、ジヒドロベンゾジオキシシ、イソクロマン、インドリン、プテリジン等の2環系ヘテロ芳香環が挙げられる。これらのうち、好ましくは、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、キノリン、イソキノリンである。

「N、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環」としては、上述した単環若しくは2環系ヘテロ芳香環に加えて、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、キヌクリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン1, 1-ジオキシド、アゼパン、アゾカン、1, 4-オキサゼパン、アゼチジン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、イミダゾリン等の飽和若しくは一部不飽和の単環や、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン等の飽和若しくは一部不飽和の2環系ヘテロ環を含む。好ましくは、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンである。

#### 【0009】

また、本発明の化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有

機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に本発明には、本発明化合物の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形等も含まれる。

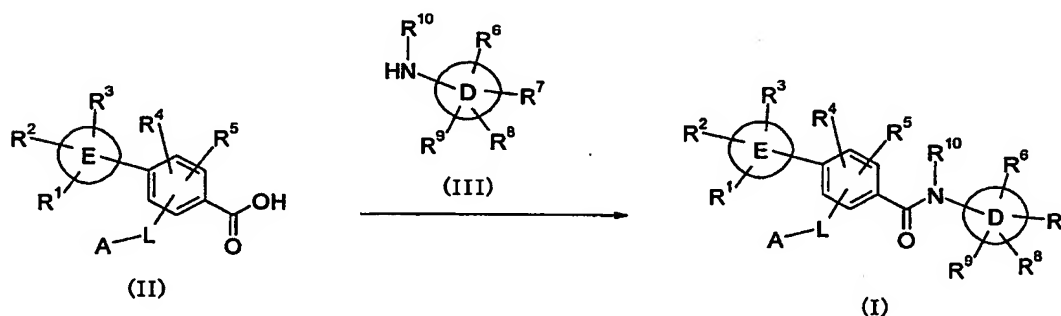
また、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式 (I) を示す化合物、又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグも含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5 : 2157-2161 (1985) に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163~198頁に記載されている基が挙げられる。

#### 【0010】

##### (製造法)

以下に本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

#### 【化7】



#### 【0011】

(式中、A、L、E環、D環、R<sup>1</sup>~R<sup>10</sup>は前記の意味を有する。)

化合物(II)と化合物(III)の組み合わせからなるカルボン酸とアミンを縮合させ化合物(I)を合成する反応である。

本反応は好ましくは縮合剤の存在下、常法のアシル化反応に従い、アミド結合を形成すれば良い。縮合剤としては、例えばN, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメ

チルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (HBTU)、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) やジエチルホスホリルシアニド等を好適に用いることができる。

また、カルボン酸を対応するカルボン酸の活性誘導体に導いた後にアミンと縮合させることも可能である。カルボン酸の活性誘導体としては p-ニトロフェノール等のフェノール系化合物、1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の N-ヒドロキシアミン系の化合物と反応させて得られる活性エステル、炭酸モノアルキルエステル、又は有機酸と反応させて得られる混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物、エステルをヒドラジン、亜硝酸アルキルと反応させて得られる酸アジド、酸クロライド、酸ブロマイド等の酸ハライド、対称型酸無水物等が挙げられる。通常、前記反応は、溶媒中において、冷却～室温下にて行うが、アシル化反応の種類によっては、加温下実施する。また、無水条件下に実施しなければならない場合もある。

#### 【0012】

溶媒としては、反応に関与しない溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水やこれらの混合溶媒などを用いることができるが、適用方法に応じて適宜選択するのが好ましい。また、適用方法によっては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、ブチルリチウム、ソディウムアミド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下で、又はこれら塩基を溶媒として反応させることにより、反応が円滑に進行する場合がある。

また、ここに記載の反応以外でも、アミド結合を形成する反応であれば、いずれの反応も用いることが可能である。

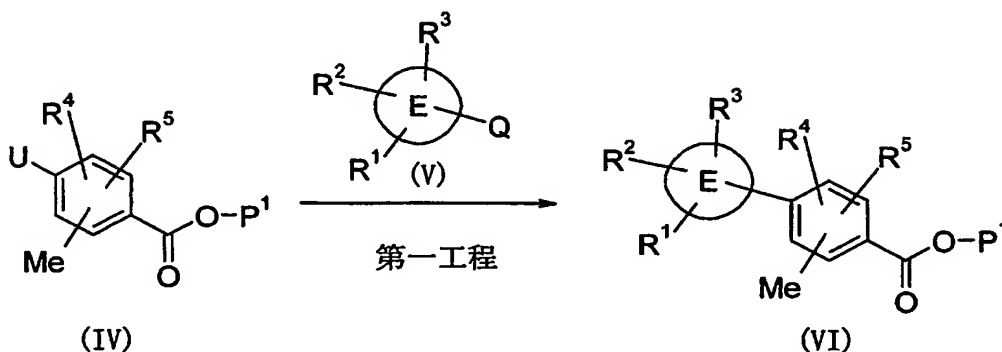
#### 【0013】

## (原料化合物の製法)

以下、本発明化合物 (I) の原料化合物について代表的な製造法を説明する。

## (第一工程)

## 【化 8】



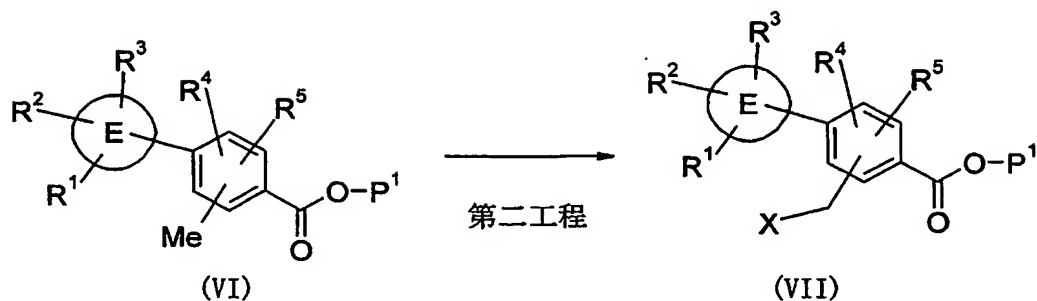
(式中、E環、 $R^1 \sim R^5$ は前記の意味を有し、U、及びQは、Uが $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、 $-OSO_2-CF_3$ を意味する場合、Qは $-B(OH)_2$ 、 $-B(O-低級アルキル)_2$ を意味し、Uが $-B(OH)_2$ 、 $-B(O-低級アルキル)_2$ を意味する場合、Qは $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、 $-OSO_2-CF_3$ を意味する。 $P^1$ は、メチル基、エチル基、ベンジル基、*tert*-ブチル基等のカルボキシルの保護基を意味する。)

第一工程は、化合物(IV)と化合物(V)の組み合わせからなるハロゲン化アリール、又はアリールトリフルオロメタンスルホナートとアリールボロン酸をクロスカップリングさせ、化合物(VI)を製造する工程である。この反応は、Synth. Commun., 11, 513-519 (1981)、Synlett 2000, No.6, 829-831、及びChem. Lett., 1989, 1405-1408を参考にすることができる。

## 【0014】

## (第二工程)

## 【化9】

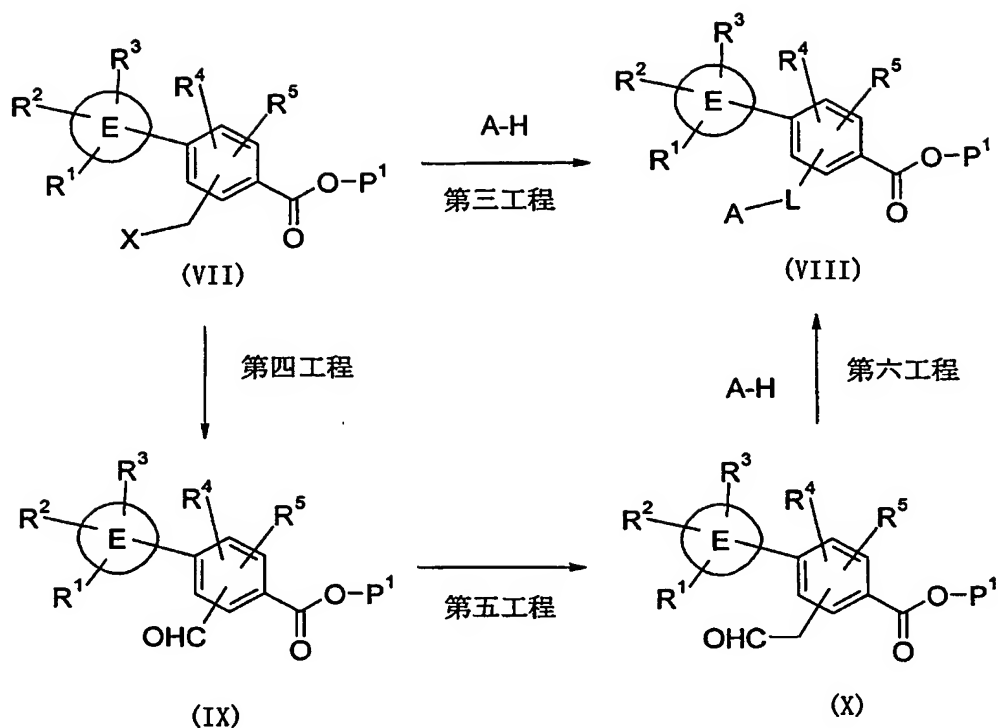


(式中、E環、 $R^1 \sim R^5$ 、 $P^1$ は前記の意味を有し、Xは-Br、-I、-Clを意味する。)

第二工程は、化合物(VI)に対してハロゲン化剤を用い化合物(VII)を製造する工程である。この反応は、N-プロモスクシンイミド、臭素、塩化スルフリル、臭化銅(II)などを作用させ、溶媒として四塩化炭素、クロロホルム、ベンゼンなどの溶媒を用い、必要に応じて過酸化ベンゾイル、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、tert-ブチルヒドロペルオキシド、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどを加えるか、又は光を照射し、室温から加熱還流下実施される。

(第三工程～第六工程)

## 【化10】



(式中、A、L、E環、 $R^1 \sim R^5$ 、 $P^1$ 、Xは前記の意味を有する。)

第三工程は、化合物 (VII) と A-H を反応させ化合物 (VIII) を製造する工程である。この反応は、塩基（好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン）を加え、溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタンなどを用い、氷冷下から加温下行われる。

第四工程は、化合物 (VII) に対して酸化反応を行い、化合物 (IX) を製造する工程である。この反応は、N-メチルモルホリン-N-オキシド、トリメチルアミン-N-オキシド、2-ニトロプロパンのナトリウム塩、硝酸銀などの酸化剤を作用させ、溶媒としてアセトニトリル、エタノールなどを用い、氷冷下から加熱還流下実施される。

## 【0015】

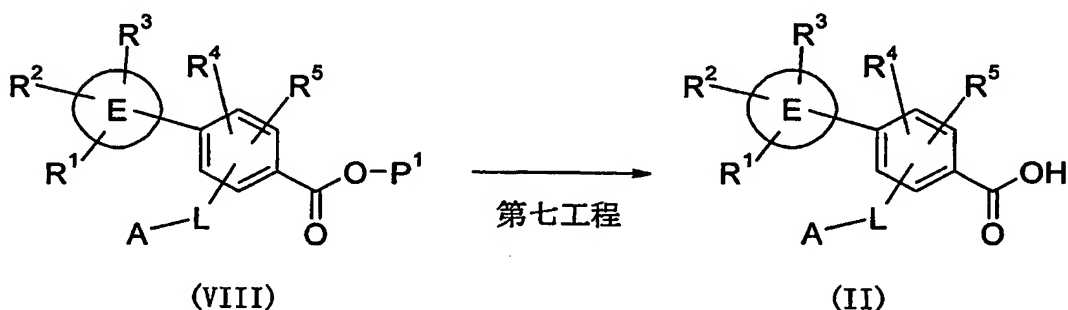
第五工程は、化合物 (IX) から化合物 (X) を製造する工程である。この反応は反応剤として（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド、又は（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムブロミドなどと、n-ブチルリチウ

ム、sec-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシシドなどの塩基を加え、溶媒としてテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテルなどを用い、 $-78^{\circ}\text{C}$ から加温下実施される。

第六工程は、化合物 (X) に対してA-Hを還元的アミノ化反応により縮合させ化合物 (VIII) を製造する工程である。この反応は、還元剤としてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなどを用い、必要に応じて有機酸（好ましくは、酢酸、ギ酸、p-トルエンスルホン酸）、金属塩（好ましくは、テトラアセトキシチタン）などのルイス酸を加える。溶媒としてジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフランなどを用い、氷冷下から加温下実施される。

(第七工程)

【化11】



(式中、A、L、E環、 $R^1 \sim R^5$ 、 $P^1$ は前記の意味を有する。)

第七工程は、化合物 (VIII) の保護基 $P^1$ を除去し、化合物 (II) を製造する工程である。脱保護の反応はカルボン酸の保護基に応じて、水酸化ナトリウム等の塩基、又は塩酸等の酸による加水分解、接触水素添加等の還元、トリフルオロ酢酸等による処理を選択して実施することにより、化合物 (II) を製造することができる。これらの反応には、溶媒としてエタノール、メタノールなどのアルコール系溶媒、水、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどやこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0016】

この様にして製造された本発明化合物は、当該分野における慣用の化学操作、

例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。また、本発明化合物の遊離化合物は、通常の造塩反応に付すことにより所望の塩に導くことができる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。

#### 【発明の効果】

本発明の化合物は、良好なカプサイシン受容体VR1活性化抑制作用を有し、強力な鎮痛作用を有することから、神経因性疼痛や炎症性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛や群発頭痛などの頭痛、掻痒、過活動膀胱や間質性膀胱炎などの膀胱疾患、喘息や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患、過敏性腸症候群、各種炎症性疾患に有用である。

本発明の化合物の優れたカプサイシン受容体VR1活性化抑制作用は、以下に示す試験方法により確認された。

#### 【0017】

##### 1. VR1安定発現細胞を用いた受容体結合試験

###### (1) ヒトVR1安定発現細胞の構築

ヒト脳由来のmRNAを鋳型に、VR1遺伝子に特異的なプライマーセットを用いてRT-PCRにて増幅し、cDNAを得た。得られたcDNAをpcDNA3.1ベクターに組み込み、HEK293細胞またはCHO-K1細胞に導入した。VR1/HEK293細胞を10% FBS、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン、100 U/ml ペニシリンおよび400  $\mu$ g/ml G418を含むDMEM培地（インビトロジェン社、米国）を用いて、VR1/CHO細胞を10% FBS、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン、100 U/ml ペニシリンおよび400  $\mu$ g/ml G418を含むH<sub>12</sub>12培地（インビトロジェン社、米国）を用いてそれぞれ選択し、受容体安定発現細胞株を作製した。受容体安定発現細胞はそれぞれ上記培地中で継代した。

###### (2) 膜標品の作製

上記VR1/HEK293細胞をシャーレで大量に培養した後培地を除去し、氷冷PBSを加えて掻き取った。1000 rpm、4℃で10分間遠心し、得られた沈渣にホモジナイズ用緩衝液（25 mM Tris-HCl、220 mM ショ糖、pH 7.4）を加えてホモジナイズ

した後、2,200 rpm、4℃で10分間遠心した。得られた上清を30,000 x g、4℃で20分間遠心し、得られた沈渣に25 mM Tris-HCl、pH 7.4を加え、30,000 x g、4℃で20分間遠心する操作を2回繰り返した。得られた沈渣を25 mM Tris-HCl、pH 7.4に懸濁し、蛋白濃度をプロテインアッセイ染色液（バイオ・ラッド社、米国）を用いて決定した。作成した膜標品は-80℃にて保存した。

#### 【0018】

#### (3) 受容体結合試験

上記 [Neurosci. 57: 747-757 (1993)]の方法を改変して実施した。アッセイ用緩衝液（25 mM Tris-HCl、0.025% BSA、pH 7.4）147  $\mu$ l、試験化合物3  $\mu$ l、 $[^3\text{H}]$  RTX 50  $\mu$ l（約50,000 dpm; パーキンエルマーライフサイエンス社、米国）、前述膜標品100  $\mu$ l（蛋白量約25  $\mu$ g）を混合し、37℃で60分間インキュベートした後、氷上で10分間インキュベートした。氷冷した $\alpha_1$  acid protein (AGP; シグマ社) を200  $\mu$ g/50  $\mu$ l加え、さらに5分間インキュベートした。インキュベーションの終了は、反応液をGF/Bフィルター（パーキンエルマーライフサイエンス社、米国）を用いて急速濾過することにより行った。氷冷した25 mM トリス塩酸緩衝液（pH 7.4）で7回洗浄した後、フィルターの放射活性を液体シンチレーションカウンター（2500TR; パッカード社、米国）にて測定した。特異結合は全結合量のうち1  $\mu$ M RTXによって置換された部分とした。試験化合物の評価は、特異結合に及ぼす結合阻害率を求めて行った。IC<sub>50</sub>値はロジスティック（Logistic）回帰法により算出した。

その結果、本発明化合物は強いVR1受容体親和性を示した。本発明化合物の代表的化合物の受容体結合試験の結果は、下記表1の通りである。

【表1】

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 1	350

#### 【0019】

#### 2. VR1安定発現細胞を用いた<sup>45</sup>C a取り込み試験

VR1/CHO細胞をウェル当たり30,000細胞の密度で96穴白色培養プレート中に播種した。上記培地中で24時間培養後、培地をアッセイ用緩衝液 (PBS、0.1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES、10 mM グルコース、0.025% BSA、pH 7.4) 25  $\mu$ lに置換し、37°Cで10分間インキュベートした。約4kBqの<sup>45</sup>C a、最終濃度が300 nMになるよう調整したカプサイシン (シグマ社、米国) および試験化合物の混合液25  $\mu$ lをウェルに添加し、37°Cで10分間インキュベートした。混合液を洗浄用緩衝液 (PBS、0.1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>) で3回洗浄し、0.1N NaOH 17  $\mu$ l および100  $\mu$ lの液体シンチレーター (マイクロシンチ-PS; パーキンエルマーライフサイエンス社、米国) を添加し、放射活性をマイクロプレート用シンチレーションカウンター (トップカウント; パーキンエルマーライフサイエンス社、米国) で測定した。特異的取り込みは全<sup>45</sup>C a取り込み量のうち10  $\mu$ M カプサゼピン (シグマ社、米国) によって置換された部分とした。試験化合物の評価は、300 nM カプサイシンにより生じる特異的取り込みに及ぼす阻害率を求めて行った。

その結果、本発明化合物はVR1を介した強い<sup>45</sup>C a取り込み作用を示した。


### 3. カプサイシンテスト

上記[Neuropharmacol. 31: 1279-1285 (1992)]に従い実施した。マウス (ddY、雄性、4-5週齢) の足裏にカプサイシン 1.6  $\mu$ gを投与し、投与後5分間の肢舐め行動発現時間を計測した。試験化合物はカプサイシン投与の30分前に腹腔内投与、もしくは45分前に経口投与した。試験化合物の評価は、溶媒投与群における肢舐め行動発現時間を100%とした際の抑制率を求めて行った。

その結果、本発明化合物は、腹腔内投与においても経口投与においても、強い疼痛行動抑制作用を示した。

### 【0020】

一般式 (I) で示される本発明化合物やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非



経口的に投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、可溶化剤、又は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により胃溶性もしくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

#### 【0021】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等であって、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。

このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤又は溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0022】

本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。可溶化処

理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレングリコール（PEG）等の水溶性高分子、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギットL、S、商品名：ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。更に必要により、可溶性の塩にする方法、シクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法等も採用できる。可溶化の手段は、目的とする薬物に応じて適宜変更できる（「最近の製剤技術とその応用」、内海勇ら、医薬ジャーナル157-159（1983）及び「薬学モノグラフNo. 1, 生物学的利用能」、永井恒司ら、ソフトサイエンス社、78-82（1988））。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mg、非経口で0.01～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

#### 【0023】

#### 【実施例】

以下実施例を挙げ、本発明化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、本発明化合物の原料化合物の製造方法を参考例として示す。

#### 参考例1

炭酸ナトリウム 55.9gとフェニルボロン酸 38.6gを水 150mlに懸濁させ、これに400mlのトルエンに溶解させた4-プロモ-3-メチル安息香酸エチル 51.4gを加えた後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 4.0gを加え2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いて濾過を行い、ろ液に

水を加えトルエンにて有機層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、無色油状のエチル 2-メチルビフェニル-4-カルボキシラート 50.4gを得た。

#### 参考例 2

4-フェニル-3-メチル安息香酸エチル 10gを四塩化炭素 130mlに溶解させ、90℃に加熱し、N-ブロモスクシンイミド 1.0gと 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 136mgを加えた。反応液を加熱還流させた後、N-ブロモスクシンイミド 6.78gを加え1時間半加熱還流させた。反応液を室温まで冷却した後、析出物をろ過により除き、ろ液に水を加え四塩化炭素にて有機層を抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し白色固体のエチル 2-(プロモエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 13.6gを得た。

【0024】

#### 参考例 3

エチル 2-(プロモエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 13.6gをN, N-ジメチルホルムアミド 50mlに溶解させ、これに氷冷下、N, N-ジメチルホルムアミド 50ml、ピペリジン 6.2mlと炭酸カリウム 9.2gの懸濁液を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、薄い黄色油状のエチル 2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 12.6gを得た。

#### 参考例 4～16

参考例 3と同様に後記表参考例 4～16の化合物を得た。

#### 参考例 17

エチル 2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 1gをエタノール 150mlに溶解させ、氷冷下、1Mの水酸化ナトリウム水溶液 51mlを加え、室温にて10時間撹拌した。氷冷下、反応液に1Mの塩酸水溶液 51mlを加えた後、溶媒を留去し、2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-

カルボン酸と 1.5 塩化ナトリウムの混合物である薄い桃色固体 12.6g を得た。

#### 参考例 18 ~ 30

参考例 17 と同様に後記表参考例 18 ~ 30 の化合物を得た。

#### 参考例 31 ~ 35

参考例 3 と同様に後記表参考例 31 ~ 35 の化合物を得た。

#### 参考例 36 ~ 40

参考例 17 と同様に後記表参考例 36 ~ 40 の化合物を得た。

#### 参考例 41

エチル 2- (ブromoエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 9.3g をアセトニトリル 100ml に溶解させ、室温にて N-メチルモルホリン-N-オキサイド 7.0g を加え 4 時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル) により精製し、白色固体のエチル 2-ホルミルビフェニル-4-カルボキシラート 4.94g を得た。

#### 【0025】

#### 参考例 42

-78℃ に冷却した (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム クロリド 17.1g をテトラヒドロフラン 150ml の懸濁液に 1.59 M の n-ブチルリチウムヘキサン溶液を滴下し、30 分撹拌した。さらに反応液を -40℃ に昇温し 10 分間撹拌した後、再び -78℃ に冷却しエチル 2-ホルミルビフェニル-4-カルボキシラート 4.2g をテトラヒドロフラン 20ml に溶解させた (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム クロリド 17.1g を 20 分かけて滴下した。反応液を -50℃ から 12 時間かけて 10℃ まで昇温し、室温にて 4 時間撹拌した。反応溶液を留去し、残渣に酢酸エチルと水を加え有機層を分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル) により精製し、無色の油状物質 1.66g を得た。この物質を 1, 2-ジクロロエタン 50ml に溶解させ、室温にてギ酸 25ml を加え 51 時間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液操作し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサシ：酢酸エチル）により精製し、白色固体のエチル 2-（2-オキソエチル）ビフェニル-4-カルボキシラート 1.06gを得た。

#### 参考例 4 3

エチル 2-（2-オキソエチル）ビフェニル-4-カルボキシラート 1.06gを1, 2-ジクロロエタン 20mlに溶解させ、室温にてピペリジン 3.95mlと酢酸 589  $\mu$ l、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1.09gを加え3時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え、分液操作により得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、油状のエチル 2-（ピペリジン-1-イルエチル）ビフェニル-4-カルボキシラート 1.3gを得た。

#### 参考例 4 4

参考例 1 7と同様に後記表参考例 4 4の化合物を得た。

### 【0026】

#### 実施例 1

2-（ピペリジン-1-イルメチル）ビフェニル-4-カルボン酸と1.5塩化ナトリウムの混合物 500mgを1, 2-ジクロロエタン 20mlに懸濁させ、これに1, 2-ジクロロエタン 2mlに溶解させた3-メトキシアニリン 174mgを加え、氷冷下、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート 694mg、N-メチルモルホリン 211  $\mu$ lを加え、室温にて30時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、N-（3-メトキシフェニル）-2-（ピペリジン-1-イルメチル）ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。これを酢酸エチル 3mlに溶解させ、4Mの塩酸酢酸エチル溶液 1mlを加え、溶媒を留去しエタノールにて結晶化させ、白色粉末のN-（3-メトキシフェニル）-2-（ピペリジン-1-イルメチル）ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 103mgを得た。

#### 実施例 2

3-アミノフェノール 227mgと 3-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸(2.08mmol)と塩化ナトリウムの混合物をN, N-ジメチルホルムアミド 7mlに懸濁させ、これに1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 599mgを室温にて加え10時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと1Mの塩酸水を加え、分液操作により得られた水層部分に炭酸水素ナトリウムを水層が塩基性になるまで加え、この水層に酢酸エチルを加え分液操作を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた白色固体をエタノールに溶解させ、4Mの塩酸酢酸エチル溶液を加え溶媒を留去した。得られた残渣にエタノールと水を加え結晶化をおこない、白色粉末のN-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 436mgを得た。

#### 実施例 3 ~ 5

実施例 2 と同様に後記表実施例 3 ~ 5 の化合物を得た。

#### 実施例 6 ~ 9

実施例 1 と同様に後記表実施例 6 ~ 9 の化合物を得た。

#### 【0027】

#### 実施例 10

2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸と1.5塩化ナトリウムの混合物 500mgとN, N-ジメチルホルムアミド1滴を氷冷下チオニルクロリド 30mlに加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えて減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥したのち、メチレンクロリド20mlを加えた。この反応混合物に、氷冷下3,4,5-トリクロロアニリン277mg及びトリエチルアミン0.59mlを加え、室温で3時間、40℃で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水)により精製し、N-(3,4,5-トリクロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。このものをクロロホルムに溶解し、4M塩酸ジオキササン溶液 1mlを加え、溶媒を留去した。得られた油状物をエーテルより結晶化させ、白色粉末のN-(3,4,5-トリクロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-



4-カルボキサミド 塩酸塩 450mgを得た。

#### 実施例 11

実施例 10と同様に後記表実施例 11の化合物を得た。

#### 実施例 12～34

実施例 1と同様に後記表実施例 12～34の化合物を得た。

#### 【0028】

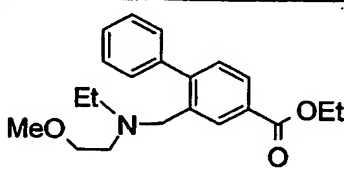
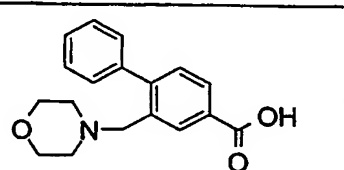
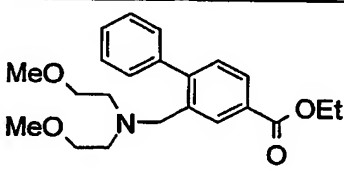
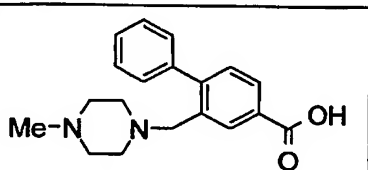
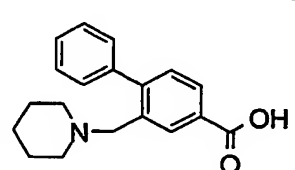
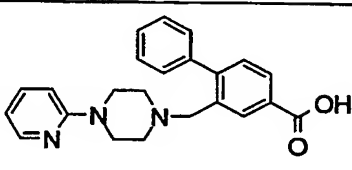
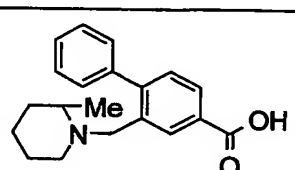
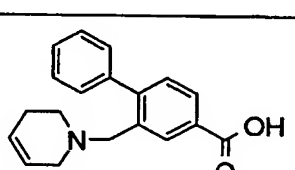
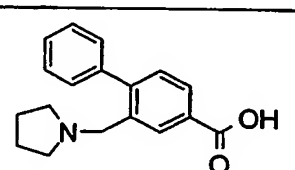
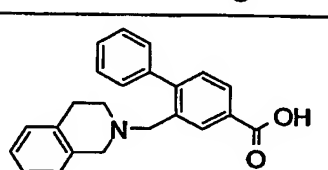
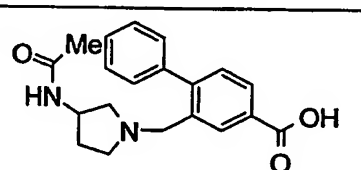
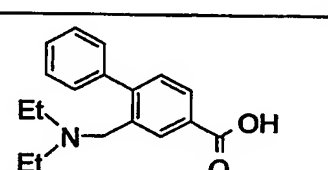
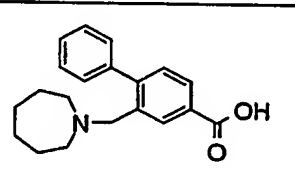
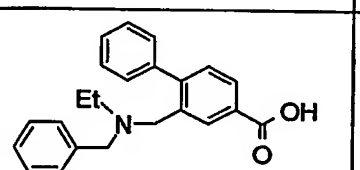
前記参考例化合物及び実施例化合物の構造式と物理化学的性状を別表 2～11に示す。また、表 12及び13の化合物は、前記実施例や製造法に記載の方法とほぼ同様にして、あるいはそれらの方法より当業者に自明の若干の変法を適用することにより、容易に製造することが可能である。なお、表中の記号は以下の意味を有する。

R f：参考例番号、E x：実施例番号、Structure：構造式、salt：塩、free：遊離体、DATA：物性データ、NMR：核磁気共鳴スペクトル（TMS内部標準：<sup>1</sup>H NMR：400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）、FAB-MS：質量分析値（(M+H)<sup>+</sup>, M<sup>+</sup>:ポジティブイオン、(M-H)<sup>-</sup>, M<sup>-</sup>:ネガティブイオン）、Me：メチル基、Et：エチル基、iPr：イソプロピル基

【表 2】

Rf	Structure	DATA FAB-MS	Rf	Structure	DATA FAB-MS
1		241 (M+H) <sup>+</sup>	8		325 (M+H) <sup>+</sup>
2		319 (M+H) <sup>+</sup>	9		339 (M+H) <sup>+</sup>
3		324 (M+H) <sup>+</sup>	10		402 (M+H) <sup>+</sup>
4		338 (M+H) <sup>+</sup>	11		322 (M+H) <sup>+</sup>
5		310 (M+H) <sup>+</sup>	12		372 (M+H) <sup>+</sup>
6		367 (M+H) <sup>+</sup>	13		312 (M+H) <sup>+</sup>
7		338 (M+H) <sup>+</sup>	14		374 (M+H) <sup>+</sup>

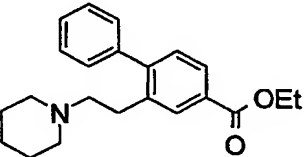
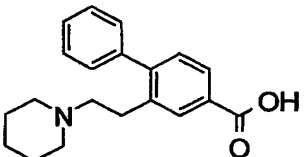
【表 3】

Rf	Structure	DATA FAB-MS	Rf	Structure	DATA FAB-MS
15		342 (M+H) <sup>+</sup>	22		298 (M+H) <sup>+</sup>
16		372 (M+H) <sup>+</sup>	23		311 (M+H) <sup>+</sup>
17		296 (M+H) <sup>+</sup>	24		374 (M+H) <sup>+</sup>
18		310 (M+H) <sup>+</sup>	25		294 (M+H) <sup>+</sup>
19		282 (M+H) <sup>+</sup>	26		344 (M+H) <sup>+</sup>
20		339 (M+H) <sup>+</sup>	27		284 (M+H) <sup>+</sup>
21		310 (M+H) <sup>+</sup>	28		346 (M+H) <sup>+</sup>

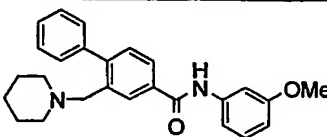
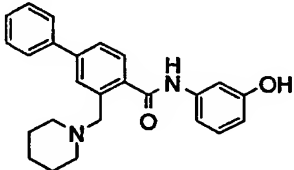
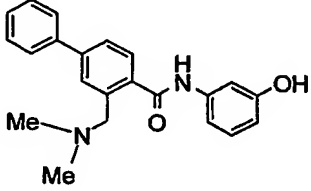
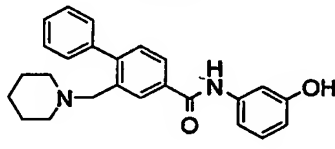
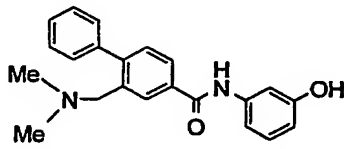
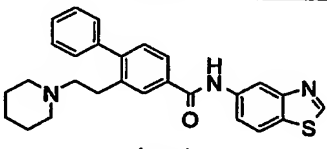
【表 4】

Rf	Structure	DATA FAB-MS	Rf	Structure	DATA FAB-MS
29		314 (M+H) <sup>+</sup>	36		310 (M+H) <sup>+</sup>
30		344 (M+H) <sup>+</sup>	37		310 (M+H) <sup>+</sup>
31		338 (M+H) <sup>+</sup>	38		324 (M+H) <sup>+</sup>
32		338 (M+H) <sup>+</sup>	39		324 (M+H) <sup>+</sup>
33		352 (M+H) <sup>+</sup>	40		352 (M+H) <sup>+</sup>
34		352 (M+H) <sup>+</sup>	41		254 M
35		380 (M+H) <sup>+</sup>	42		269 (M+H) <sup>+</sup>

【表 5】

Rf	Structure	DATA FAB-MS	Rf	Structure	DATA FAB-MS
43		338 (M+H) <sup>+</sup>	44		310 (M+H) <sup>+</sup>

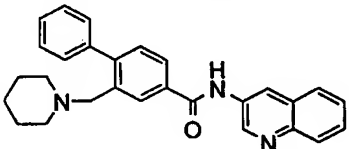
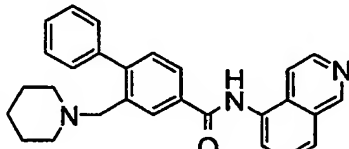
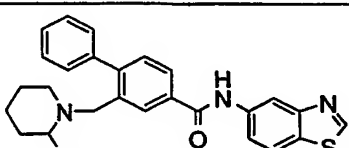
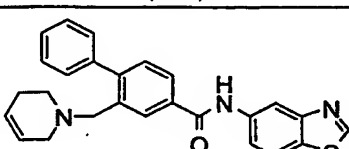
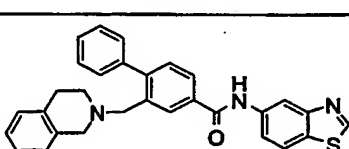
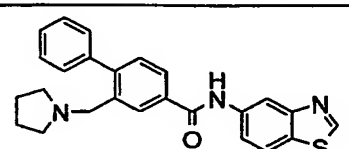
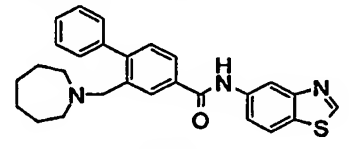
【表 6】

Ex	Structure(salt)	DATA
1	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.75-1.91 (2H,m), 2.54-2.65 (2H,m), 3.16-3.25 (2H,m), 3.76 (3H,s), 4.37 (2H,d,J=5.1Hz), 6.70 (1H,dd,J=8.3, 2.0Hz), 7.26 (1H,t,J=8.2Hz), 7.37-7.43 (2H,m), 7.45-7.58 (5H,m), 7.63-7.67 (1H,m), 8.02 (1H,d,J=7.8Hz), 8.70-8.75 (1H,m), 10.22 (1H,brs), 10.58 (1H,s). FAB-MS: 401(M+H) <sup>+</sup> .
2	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.35-1.49 (1H,m), 1.64-1.72 (1H,m), 1.75-1.85 (4H,m), 2.93-3.06 (2H,m), 3.36-3.42 (2H,m), 4.47 (2H,d,J=5.2Hz), 6.53-6.59 (1H,m), 7.11-7.17 (2H,m), 7.34 (1H,s), 7.43-7.48 (1H,m), 7.51-7.57 (2H,m), 7.83-8.89 (3H,m), 7.91-7.95 (1H,m), 8.25 (1H,s), 9.52 (1H,s), 10.04 (1H,brs), 10.56 (1H,s). FAB-MS: 387(M+H) <sup>+</sup> .
3	 (HCl)	NMR: $\delta$ 2.79 (3H,s), 2.80 (3H,s), 4.43 (2H,d,J=5.4Hz), 6.54-6.60 (1H,m), 7.11-7.21 (2H,m), 7.33 (1H,s), 7.43-7.48 (1H,m), 7.51-7.56 (2H,m), 7.84-7.96 (4H,m), 8.20 (1H,d,J=1.5Hz), 9.56 (1H,s), 10.18 (1H,brs), 10.60 (1H,s). FAB-MS: 347(M+H) <sup>+</sup> .
4	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.19-1.34 (1H,m), 1.52-1.63 (3H,m), 1.73-1.88 (2H,m), 2.53-2.64 (2H,m), 3.18-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 6.50-6.55 (1H,m), 7.13 (1H,t,J=8.1Hz), 7.29-7.33 (1H,m), 7.37-7.42 (2H,m), 7.44-7.56 (5H,m), 8.02 (1H,dd,J=8.1, 1.7Hz), 8.67 (1H,d,J=1.7Hz), 9.45 (1H,s), 10.19 (1H,brs), 10.44 (1H,s). FAB-MS: 387(M+H) <sup>+</sup> .
5	 (HCl)	NMR: $\delta$ 2.55 (6H,s), 4.38 (2H,s), 6.49-6.56 (1H,m), 7.13 (1H,t,J=8.3Hz), 7.28 (1H,d,J=8.3Hz), 7.39 (2H,d,J=7.8Hz), 7.43-7.57 (5H,m), 8.03 (1H,d,J=8.3Hz), 8.54 (1H,s), 9.54 (1H,s), 10.32 (1H,s), 10.36 (1H,brs). FAB-MS: 347(M+H) <sup>+</sup> .
6	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.26-1.42 (1H,m), 1.61-1.79 (5H,m), 2.72-2.85 (2H,m), 3.04-3.13 (2H,m), 3.22-3.36 (4H,m), 7.39-7.45 (3H,m), 7.45-7.50 (1H,m), 7.45-7.56 (2H,m), 7.90-8.01 (2H,m), 8.10-8.16 (2H,m), 8.70 (1H,d,J=1.9Hz), 9.40 (1H,s), 9.97 (1H,brs), 10.69 (1H,s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> .

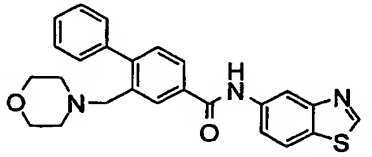
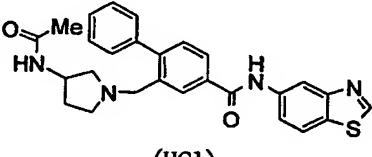
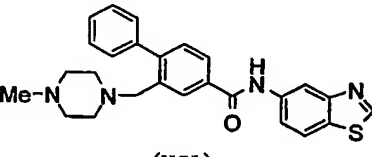
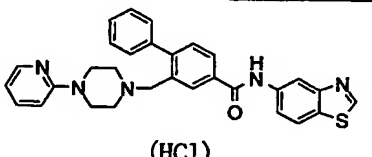
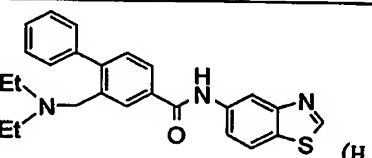
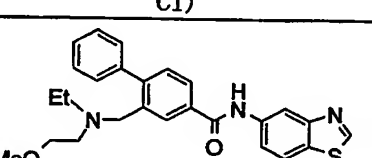
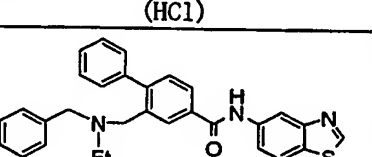
【表 7】

Ex	Structure(salt)	DATA
7	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.33 (1H,m), 1.52-1.65 (3H,m), 1.74-1.93 (2H,m), 2.54-2.68 (2H,m), 3.18-3.28 (2H,m), 4.41 (2H,d,J=5.4Hz), 7.42 (2H,d,J=6.8Hz), 7.46-7.58 (4H,m), 8.02-8.10 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.79 (2H,s), 9.42 (1H,s), 10.20 (1H,brs), 10.88 (1H,brs). FAB-MS: 428(M+H) <sup>+</sup> .
8	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.34 (1H,m), 1.52-1.66 (3H,m), 1.81-1.97 (2H,m), 2.55-2.68 (2H,m), 2.81 (3H,m), 3.17-3.30 (2H,m), 4.39 (2H,d,J=4.8Hz), 7.41 (2H,d,J=7.4Hz), 7.46-7.58 (4H,m), 8.01 (2H,s), 8.04 (1H,d,J=7.8Hz), 8.63 (1H,s), 8.85 (1H,s), 10.39 (1H,brs), 10.87 (1H,s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> .
9	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.62 (3H,m), 1.78-1.92 (2H,m), 2.53-2.64 (2H,m), 2.90 (6H,s), 3.17-3.26 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 6.50 (1H,dd,J=8.3, 1.9Hz), 7.15 (1H,t,J=8.3Hz), 7.33-7.43 (4H,m), 7.45-7.56 (4H,m), 8.01 (1H,dd,J=8.3, 2.0Hz), 8.74-8.76 (1H,m), 10.34 (1H,brs), 10.40 (1H,s). FAB-MS: 414(M+H) <sup>+</sup> .
10	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.38 (1H,m), 1.52-1.68 (3H,m), 1.78-1.96 (2H,m), 2.55-2.70 (2H,m), 3.18-3.28 (2H,m), 4.38 (2H,d,J=4.4Hz), 7.39 (2H,d,J=7.4Hz), 7.45-7.60 (5H,m), 8.02 (1H,d,J=7.8Hz), 8.33 (2H,s), 8.78 (1H,s), 10.07 (1H,s). FAB-MS: 473(M+H) <sup>+</sup> .
11	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.33 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.75-1.90 (2H,m), 2.35 (3H,s), 2.52-2.66 (2H,m), 3.15-3.25 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=6.6Hz), 7.37-7.42 (2H,m), 7.46-7.58 (5H,m), 7.76 (1H,dd,J=8.8, 2.5Hz), 7.97 (1H,d,J=2.5Hz), 8.01 (1H,dd,J=8.3, 1.9Hz), 8.72 (1H,d,J=1.9Hz), 10.17 (1H,s), 10.69 (1H,s). FAB-MS: 463(M+H) <sup>+</sup> .
12	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.70-1.85 (2H,m), 2.53-2.65 (2H,m), 3.16-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.3Hz), 4.55 (2H,s), 6.94 (1H,d,J=8.8Hz), 7.35 (1H,dd,J=8.6, 2.3Hz), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.57 (4H,m), 7.68 (1H,d,J=2.4Hz), 8.02 (1H,dd,J=8.1, 1.7Hz), 8.64 (1H,d,J=1.7Hz), 10.04 (1H,brs), 10.52 (1H,s), 10.81 (1H,s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> .
13	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 1.33-1.45 (2H,br), 1.46-1.57 (4H,m), 1.84-1.93 (2H,m), 2.43-2.69 (7H,m), 2.84 (3H,s), 3.19 (2H,t,J=5.6Hz), 3.94 (2H,brs), 6.85 (1H,d,J=8.3Hz), 7.01-7.08 (2H,m), 7.39-7.54 (6H,m), 8.02 (1H,d,J=7.3Hz), 8.21 (1H,s), 10.05 (1H,s). FAB-MS: 440(M+H) <sup>+</sup> .

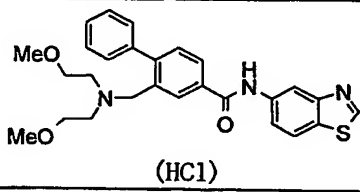
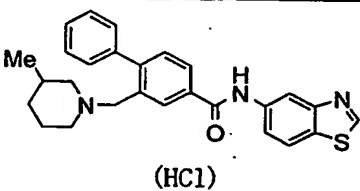
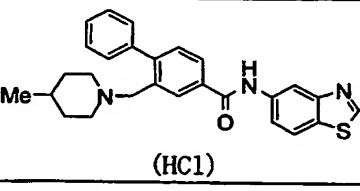
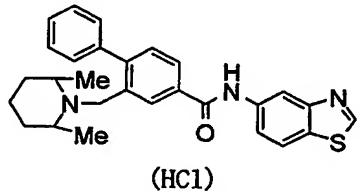
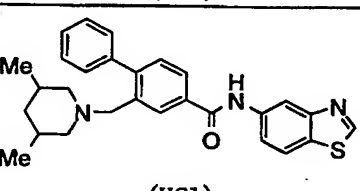
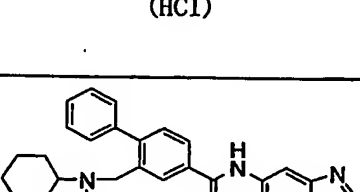
【表 8】

Ex	Structure(salt)	DATA
14	 (2HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.36 (1H,m), 1.52-1.66 (3H,m), 1.81-1.97 (2H,m), 2.58-2.70 (2H,m), 3.18-3.31 (2H,m), 4.42 (2H,d,J=5.3Hz), 7.39-7.46 (2H,m), 7.47-7.59 (4H,m), 7.73 (1H,t,J=7.8Hz), 7.82 (1H,t,J=7.8Hz), 8.07-8.17 (3H,m), 8.90 (1H,s), 9.20 (1H,s), 9.57 (1H,s), 10.21 (1H,brs), 11.43 (1H,s). FAB-MS: 422(M+H) <sup>+</sup> .
15	 (2HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.65 (3H,m), 1.76-1.92 (2H,m), 2.56-2.68 (2H,m), 3.18-3.28 (2H,m), 4.41 (2H,d,J=4.9Hz), 7.41-7.46 (2H,m), 7.48-7.60 (4H,m), 7.85-7.93 (1H,m), 8.00 (1H,d,J=7.3Hz), 8.02-8.22 (3H,m), 8.93 (1H,s), 9.10-9.18 (1H,m), 9.21 (1H,d,J=3.9Hz), 10.34 (1H,brs), 11.12 (1H,s). FAB-MS: 422(M+H) <sup>+</sup> .
16	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.03-1.95 (6H,m), 2.21-2.74 (1H,m), 2.96-3.04 (1H,m), 3.18-3.50 (1H,m), 3.96-4.05 (1H,m), 4.10-4.40 (2H, br), 4.91-4.99 (1H,m), 7.39-7.59 (6H,m), 8.08 (2H,d,J=8.3Hz), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.79 (2H,brs), 9.41 (1H,s), 10.00 (1H, br), 10.26 (1H,br), 10.89 (1H,s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> .
17	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.95-2.09 (1H,m), 2.32-2.52 (1H,m), 2.86-2.99 (1H,m), 3.24-3.38 (2H,m), 3.56-3.68 (1H,m), 4.49 (2H,d,J=5.4Hz), 5.45-5.55 (1H,m), 5.70-5.80 (1H,m), 7.39-7.58 (6H,m), 8.02 (1H,d,J=8.8, 2.0Hz), 8.10 (1H,dd,J=7.8, 1.5Hz), 8.16 (1H,d,J=8.3Hz), 8.70-8.80 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.55 (1H,brs), 10.81 (1H,s). FAB-MS: 426(M+H) <sup>+</sup> .
18	 (HCl)	NMR: $\delta$ 2.75-2.85 (1H,m), 3.07-3.26 (2H,m), 3.47-3.59 (1H,m), 3.98-4.08 (1H,m), 4.27-4.36 (1H,m), 4.52-4.64 (2H,brs), 7.08 (1H,d,J=7.3Hz), 7.13 (1H,d,J=7.4Hz), 7.15-7.25 (2H,m), 7.53 (5H,m), 7.56 (1H,d,J=8.3Hz), 7.97 (1H,d,J=8.8Hz), 8.14 (2H,d,J=8.8Hz), 8.73 (2H,s), 9.40 (1H,s), 10.77 (2H, brs). FAB-MS: 476(M+H) <sup>+</sup> .
19	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.72-1.91 (4H,m), 2.70-2.82 (2H,m), 3.33-3.42 (2H,m), 4.48 (2H,d,J=5.9Hz), 7.39-7.58 (6H,m), 8.03-8.11 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.74-8.82 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.78-10.89 (2H,m). FAB-MS: 414(M+H) <sup>+</sup> .
20	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.35-1.59 (6H,m), 1.60-1.73 (2H,m), 2.79-2.90 (2H,m), 3.20-3.32 (2H,m), 4.42 (2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.44 (2H,m), 7.47-7.58 (4H,m), 8.03-8.11 (2H,m), 8.16 (1H,d,J=8.8Hz), 8.79 (2H,s), 9.41 (1H,s), 10.36 (1H, br), 10.83 (1H,s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> .

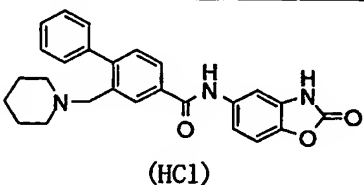
【表 9】

Ex	Structure(salt)	DATA
21	 (HCl)	NMR: $\delta$ 2.73-2.90 (2H,m), 3.25(2H,d,J=12.3Hz), 3.72-3.94 (4H,m), 4.00-4.60 (2H,m), 7.36-7.58 (6H,m), 8.01-8.11 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.72-8.82 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.74-10.89 (2H,m). FAB-MS: 430(M+H) <sup>+</sup> .
22	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.69-1.84 (4H,m), 2.08-2.20(1H,m), 2.48-2.72 (1H,m), 2.76-2.98 (1H,m), 3.06-3.30 (1H,m), 3.42-3.71 (1H,m), 3.30-4.60 (3H,m), 7.38-7.58 (6H,m), 8.00-8.30 (4H,m), 8.69 (1H,d,J=9.8Hz), 8.77 (1H,d,J=1.4Hz), 9.42 (1H,s), 10.66-10.95 (2H,m). FAB-MS: 471(M+H) <sup>+</sup> .
23	 (HCl)	NMR: $\delta$ 2.75 (3H,m), 3.00-4.40 (10H,m), 7.40-7.58 (6H,m), 7.95-8.08 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.49 (1H,brs), 8.73 (1H,s), 9.41 (1H,s), 10.68 (1H,s). FAB-MS: 443(M+H) <sup>+</sup> .
24	 (HCl)	NMR: $\delta$ 3.33-3.50 (2H,m), 3.54-3.80 (2H,m), 4.25-4.40 (2H,m), 4.49 (2H,d,J=5.4Hz), 4.52 (2H,s), 6.82-6.92 (1H,m), 7.06-7.18 (1H,m), 7.38-7.57 (6H,m), 7.77-7.90 (1H,m), 8.03-8.12 (3H,m), 8.16 (1H,d,J=8.8Hz), 8.78-8.88 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.86 (1H,s), 11.10 (1H,brs). FAB-MS: 506(M+H) <sup>+</sup> .
25	 (HCl)	NMR: $\delta$ 0.99 (6H,t,J=7.3Hz), 2.76-2.89 (2H,m), 2.97-3.10 (2H,m), 4.43 (2H,d,J=5.3Hz), 7.42-7.59 (6H,m), 8.04-8.11 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.74-8.81 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.30 (1H,brs), 10.89 (1H,s). FAB-MS: 416(M+H) <sup>+</sup> .
26	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.00(3H,t,J=7.3Hz), 2.78-3.28 (7H,m), 3.57-3.63 (2H,m), 4.44-4.60 (2H,m), 7.39-7.59 (6H,m), 8.04-8.11 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.76-8.81 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.44 (1H,brs), 10.87 (1H,s). FAB-MS: 446(M+H) <sup>+</sup> .
27	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.01 (3H,t,J=7.3Hz), 2.60-2.78(1H,m), 2.79-2.92 (1H,m), 4.20-4.60(4H,m), 7.35-7.62 (11H,m), 8.04-8.11 (2H,m), 8.17 (1H,d,J=8.8Hz), 8.73 (1H,d,J=1.4Hz), 8.80 (1H,d,J=1.9Hz), 9.42 (1H,s), 10.66 (1H,brs), 10.90 (1H,s). FAB-MS: 478(M+H) <sup>+</sup> .

【表 10】

Ex	Structure(salt)	DATA
28	 <p>(HCl)</p>	<p>NMR: <math>\delta</math> 3.11-3.22 (10H,m), 3.50-3.63(4H,m), 4.60 (2H,d,J=4.9Hz), 7.38-7.60 (6H,m), 8.04 (1H,dd,J=8.8, 1.9Hz), 8.11 (1H,dd,J=7.8, 2.0Hz), 8.16 (1H,d,J=8.8Hz), 8.70-8.80 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.33 (1H,brs), 10.82 (1H,s).</p> <p>FAB-MS:476(M+H)<sup>+</sup>.</p>
29	 <p>(HCl)</p>	<p>NMR: <math>\delta</math> 0.67-0.80 (3H,m), 0.91-1.03 (1H,m), 1.40-1.78 (3H,m), 1.80-1.95 (1H,m), 2.18-2.30 (1H,m), 2.53-3.30 (2H,m), 4.33-4.60 (2H,m), 7.40-7.44 (2H,m), 7.46-7.59 (5H,m), 7.97 (1H,dd,J=8.8, 1.9Hz), 8.13-8.19 (2H,m), 8.57 (1H,s), 8.73 (1H,d,J=2.0Hz), 9.43 (2H,s), 10.63-10.67 (1H,m).</p> <p>FAB-MS:442(M+H)<sup>+</sup>.</p>
30	 <p>(HCl)</p>	<p>NMR: <math>\delta</math> 0.70-0.86 (3H,m), 1.30-1.72 (5H,m), 2.57-2.70 (1.5H,m), 2.88-3.04 (0.5H,m), 3.20-3.29 (2H,m), 4.37-4.59 (2H,m), 7.39-7.60 (6H,m), 7.93 (1H,d,J=8.3Hz), 8.14-8.19 (2H,m), 8.50 (1H,s), 8.71 (1H,s), 9.21 (0.8H,brs), 9.42 (1H,m), 9.52 (0.2H,brs), 10.63-10.67 (1H,m).</p> <p>FAB-MS:442(M+H)<sup>+</sup>.</p>
31	 <p>(HCl)</p>	<p>NMR: <math>\delta</math> 1.04-1.23 (7H,m), 1.33-1.80 (5H,m), 3.23-3.41 (1H,m), 3.41-3.56 (1H,m), 4.41 (1.1H,s), 4.64 (0.9H,s), 7.43-7.64 (6H,m), 7.90-7.97 (1H,m), 8.10-8.19 (2H,m), 8.71 (1H,s), 8.47 (0.4H,brs), 8.71 (1H,s), 9.32 (0.6H,brs), 9.42 (1H,s), 10.68-10.77 (1H,m).</p> <p>FAB-MS:456(M+H)<sup>+</sup>.</p>
32	 <p>(HCl)</p>	<p>NMR: <math>\delta</math> 0.63-0.80 (7H,m), 1.07-1.19 (0.2H,br), 1.41-1.48 (0.2H,m), 1.58-1.67 (0.8H,m), 1.76-1.91 (1.8H,br), 2.09-2.21 (2H,m), 2.87-2.94 (0.2H,m), 3.02-3.16 (1.8H,m), 4.42 (1.8H,d,J=5.4Hz), 4.56-4.61 (0.2H,m), 7.40-7.45 (2H,m), 7.47-7.60 (4H,m), 7.91 (1H,dd,J=8.8, 2.0Hz), 8.14-8.21 (2H,m), 8.44-8.50 (1H,m), 8.70 (1H,d,J=2.0Hz), 8.32-8.46 (1.8H,m), 9.80 (0.2H,brs), 10.64 (1H,s).</p> <p>FAB-MS:456(M+H)<sup>+</sup>.</p>
33	 <p>(HCl)</p>	<p>NMR: <math>\delta</math> 0.92-1.24 (10H,m), 1.26-1.56 (3H,m), 1.62-1.74 (3H,brs), 1.81-1.91 (1H,m), 3.13-3.23 (1H,m), 3.58-3.68 (1H,m), 4.41-4.57 (2H,m), 7.45-7.50 (2H,m), 7.50-7.62 (4H,m), 7.95 (1H,d,J=8.8Hz), 8.13-8.18 (2H,m), 8.36 (1H,s), 8.44 (1H,brs), 8.72 (1H,d,J=1.9Hz), 9.42 (1H,s), 10.74 (1H,s).</p> <p>FAB-MS:484(M+H)<sup>+</sup>.</p>

【表 11】

Ex	Structure(salt)	DATA
34	 (HCl)	NMR: $\delta$ 1.24-1.32 (1H,m), 1.54-1.62 (3H,m), 1.74-1.88 (2H,m), 2.48-2.52 (2H,m), 3.18-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 7.28 (1H,d,J=8.8Hz), 7.38-7.43 (2H,m), 7.46-7.57 (4H,m), 7.58-7.62 (1H,m), 7.87 (1H,s), 8.02 (1H,dd,H=7.8, 1.4 Hz), 8.69-8.72 (1H,m), 10.11 (1H,brs), 10.66 (1H,s), 11.68 (1H,s). FAB-MS: 428(M+H) <sup>+</sup> .

<chem>Oc1ccncc1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>OC(=O)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>NC(=O)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>
<chem>CCN(CC)C(=O)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>COC(=O)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>COC(=O)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>
<chem>c1ccccc1C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>c1ccccc1C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>c1ccccc1C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>
<chem>CCN(CC)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>CC(C)N1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>CC(=O)N1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>
<chem>O=C1C=CC=CC=N1C(=O)N2CCNCC2C(=O)Nc3cc4ccccc4cc3C5CCNCC5</chem>	<chem>c1ccccc1C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>c1ccccc1C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>
<chem>COC(=O)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>CN1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>CCN(c1ccccn1)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>
<chem>CN1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>CN1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>CC(C)N(C)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>
<chem>COC(=O)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>CCOC(=O)C1CCNCC1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>	<chem>Oc1ccncc1C(=O)Nc2cc3ccccc3cc2C4CCNCC4</chem>

【表 13】




【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明化合物は、カプサイシン受容体VR1活性化抑制作用を有し、炎症性疼痛、神経因性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛、群発頭痛等の治療剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 ベンゼン環がアミド結合を介してD環（ベンゼン環、ナフタレン環、単環若しくは2環系ヘテロ芳香環）と結合し、また当該ベンゼン環が直接E環（ベンゼン環、ナフタレン環、単環若しくは2環系ヘテロ芳香環）と結合し、更に当該ベンゼン環がL（低級アルキレン）を介してA（アミノ部分、単環若しくは2環系ヘテロ環）と結合することを特徴とするベンズアミド誘導体又はその塩。

【選択図】 なし

特願 2003-167865

出願人履歴情報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏 名

山之内製薬株式会社